

Tagrix说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

通用名称：甲磺酸奥希替尼片

商品名称：Tagrix[®]

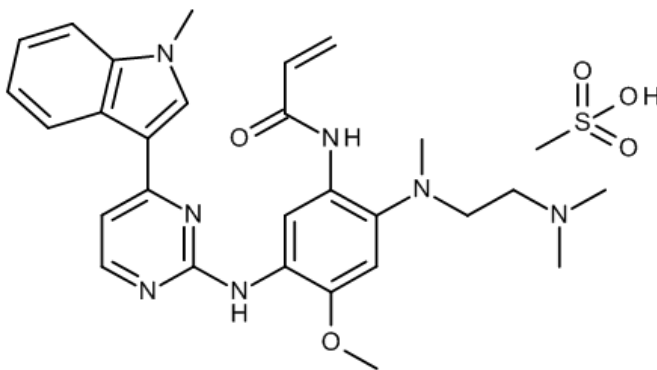
英文名称：Osimertinib Mesylate Tablets

【成份】

本品活性成份为甲磺酸奥希替尼

化学名称：N-{2-[2-(二甲氨基)乙基](甲基)氨基}-4-甲氧基-5-[[4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)咪唑-2-基]氨基]苯基}丙-2 烯酰胺甲磺酸盐

化学结构式：



分子式：C₂₈H₃₃N₇O₂ · CH₄O₃S

分子量：595.71

【适应症】

本品适用于既往经表皮生长因子受体(EGFR)酪氨酸激酶抑制剂(TKI)治疗时或治疗后出现疾病进展，并且经检测确认存在 EGFR T790M 突变阳性的局部晚期或转移性非小细胞性肺癌(NSCLC)成人患者的治疗。

【规格】

(1)40mg ; (2) 80mg (按C₂₈H₃₃N₇O₂ 计)

【用法用量】

本品应由在抗肿瘤治疗方面富有经验的医生处方使用。

在使用本品治疗局部晚期或转移性 NSCLC 前，首先需要明确 EGFR T790M 突变的状态。应采用经过充分验证的检测方法确定存在 EGFR T790M 突变方可使用本品治疗(详见【注意事项】)。

剂量

本品的推荐剂量为每日 80mg，直至疾病进展或出现无法耐受的毒性。

如果漏服本品 1 次，则应补服本品，除非下次服药时间在 12 小时以内。

本品应在每日相同的时间服用，进餐或空腹时服用均可。

剂量调整

根据患者个体的安全性和耐受性，可暂停用药或减量。如果需要减量，则剂量应减至 40mg，每日 1 次。

出现不良事件(AE)和毒性后的减量原则请见表 1。

表 1. 出现不良事件后甲磺酸奥希替尼片的剂量调整原则

靶器官	不良事件 ^a	剂量调整
肺	间质性肺病/非感染性肺炎	永久停用本品
心脏	至少两次单独的心电图检测提示 QTc间期大于500ms	暂停使用本品，直至 QTc 间期小于 481ms 或恢复到基线水平(如基线值大于或等于 481ms)采用 40mg 剂量重新开始用药
	QTc 间期延长，并出现严重心律失常的症状或体征	永久停用本品

	无症状性的左心室射血分数(LVEF)绝对值相对基线下降 10%并低于 50%	暂停本品治疗最多 4 周。 <ul style="list-style-type: none"> • 如果改善至基线 LVEF 水平，重新开始治疗。 • 如果未改善至基线水平，永久性终止治疗。
	症状性充血性心力衰竭	永久性中止本品治疗。
其它	3 级或以上不良反应	暂停使用本品，最多可达 3 周
	如果暂停本品用药达 3 周后，3 级或以上的不良反应已改善至 0-2	则可按原剂量(80mg)或减量(40mg)复用本品。
	如果暂停本品用药达 3 周后，3 级或以上的不良反应未下降至 0-2	永久停用本品

^a 注：根据美国《国家癌症研究院(NCI)不良事件通用术语标准》(CTCAE)第 4.0 版对临床不良事件的强度进行了分级。

QTc：通过心率校正的QT 间期

特殊人群

无需因为患者的年龄、体重、性别、种族和吸烟状态对剂量进行调整(见【药代动力学】)。

肝功能损害

轻度肝功能损害(总胆红素<正常值上限(ULN)且谷草转氨酶(AST)达1至1.5xULN；或总胆红素达1至1.5xULN，AST不限)患者无需进行剂量调整，但此类患者仍应慎用本品。中重度肝功能损害患者使用本品的安全性和有效性尚不明确。在获得更多信息前，不建议中重度肝功能损害患者使用本品。(见【药代动力学】)。

肾功能损害

轻中度肾功能损害患者使用本品时无需进行剂量调整。重度肾功能损害患者使用本品的数据有限。终末期肾病(经 Cockcroft 和 Gault 方程计算的肌酐清除率(CLCr)<15mL/min)或正在接受透析的患者使用本品的安全性和有效性尚不明确。患有重度或终末期肾功能损害的患者应慎用本品(见【药代动力学】)。

给药方法

本品为口服使用。本品应整片和水送服，不应压碎、掰断或咀嚼。

如果患者无法吞咽药物，则可将药片溶于 50mL 不含碳酸盐的水中。应将药片投入水中，无需压碎，直接搅拌至分散后迅速吞服。随后应再加入半杯水，以保证杯内无残留，随后迅速饮用。不应添加其它液体。

需要经胃管喂饲时，可采用和上述相同的方式进行处理，只是最初溶解药物时用水 15mL，后续残余物冲洗时用水 15mL。这 30mL 液体均应按鼻胃管生产商的说明进行喂饲，同时用适量的水冲洗。这些溶解液和残余液均应在将药片加入水中后 30 分钟内服用。

【不良反应】

安全性数据总结(不考虑因果关系)

在两项全球单臂临床试验中(AURA 扩展研究II 期部分和 AURA 2 研究)获得了 411 名既往接受过治疗的T790M 突变阳性的NSCLC 患者使用本品的安全性数据，这些患者服用的剂量为每日 80mg。411 例患者中，333 例暴露于本品治疗至少 6 个月；97 例患者暴露至少 9 个月；但是，无患者暴露达 12 个月。

本品治疗组患者中最常见(>20%)不良事件为腹泻(42%)、皮疹(41%)、皮肤干燥(31%)和指(趾)甲毒性(25%)。

导致剂量减少或中断治疗的最常见不良事件为心电图 QTc 间期延长(2.2%)和中性粒细胞减少(1.9%)。2%或2%以上患者报告的严重不良事件为肺炎和肺栓塞。本品治疗组 4 例患者(1%)出现致死性间质性肺病/非感染性肺炎不良事件。1 例以上患者报告的其它致死性不良事件包括感染性肺炎(4 例患者)和心脑血管意外/脑出血(2 例患者)。本品治疗组 5.6%患者因不良事件而中止治疗。导致中止治疗的最常见不良事件为间质性肺病/非感染性肺炎和脑血管意外/脑梗死。

表 2 两项全球单臂研究中发生率>10%的所有 NCICTCAE*级别的不良事件及发生率>2%的 NCI CTCAE* 3-4 级不良事件

不良事件	奥希替尼 N=411	
	所有级别	3~4 级 ^f
	%	%
胃肠道疾病		
腹泻	42	1.0
恶心	17	0.5
纳差	16	0.7
便秘	15	0.2
口腔炎	12	0
皮肤病		
皮疹 ^a	41	0.5
皮肤干燥 ^b	31	0
指(趾)甲毒性 ^c	25	0

瘙痒	14	0
眼病 ^d	18	0.2
呼吸系统疾病		
咳嗽	14	0.2
全身性疾病		
疲劳	14	0.5
肌肉骨骼系统疾病		
背痛	13	0.7
中枢神经系统疾病		
头痛	10	0.2
感染		
感染性肺炎	4	2.2
血管事件		
静脉血栓栓塞 ^e	7	2.4

* NCI CTCAE v4.0。

- a. 包括下列皮疹类归类术语的报告病例：皮疹、全身性皮疹、红斑疹、斑疹、斑丘疹、丘疹、脓疱性皮疹、红斑、毛囊炎、痤疮、皮炎和痤疮样皮炎。
- b. 包括皮肤干燥、湿疹、皮肤裂纹、干燥病。
- c. 包括下列归类术语的报告病例：甲床疾病、甲床炎症、甲床触痛、甲床变色、指(趾)甲疾病、指(趾)甲毒性甲、指(趾)甲萎缩、指(趾)甲感染、指(趾)甲硬化、脆甲、甲脱离、脱甲、甲沟炎。
- d. 包括干眼、视力模糊、角膜炎、白内障、眼刺激、眼险炎、眼痛、流泪增加、飞蚊症。出现其它眼科毒性的患者<1%。
- e. 包括深静脉血栓形成、颈内静脉血栓形成和肺栓塞。
- f. 未报告 4 级事件。

安全性数据总结(明确为药物不良反应的部分)

表 3 列举了服用本品的患者中常见的药物不良反应(ADR)发生率。

不良反应根据 MedDRA 的系统器官分类(SOC)进行列表。在每个系统器官分类内部按发生频率对 ADR 进行了排列，其中频率最高的 ADR 居首。在每个频率类别内则按严重程度降序对 ADR 进行排列。此外，依据 CIOMS III 的常规概念对每项 ADR 相应的发生频率进行了归类，这些发生频率的类别为：极常见($\geq 1/10$)；常见($> 1/100$ 至 $< 1/10$)；少见($\geq 1/1,000$ 至 $< 1/100$)；罕见($\geq 1/10,000$ 至 $< 1/1,000$)；极罕见($< 1/10,000$)；不详(根据现有数据无法估计)。本节仅纳入了已经结束的研究获得的数据，在这些研究中，患者的暴露量是已知的。

表 3. AURA^a 研究期间报告的药物不良反应

MedDRA SOC	MedDRA 术语	CIOMS 分类/总体频率 (所有 CTCAE 分级) ^a	3-4 级CTCAE 的频率
呼吸、胸部及纵膈系统疾病	间质性肺病 ^c	常见 (2.7%) ^d	0.7%
胃肠道疾病	腹泻	极常见 (42%)	1%
	口腔炎	极常见 (12%)	0%
皮肤及皮下组织疾病	皮疹 ^e	极常见 (41%)	0.5%
	皮肤干燥 ^f	极常见 (31%)	0%
	甲沟炎 ^g	极常见 (25%)	0%
	瘙痒 ^h	极常见 (14%)	0%
实验室检查(依据检验结果确定，并按CTCAE 级别的变化情况给出)	QT 间期延长 ⁱ	少见(0.2%)	
	血小板计数下降 ^j	极常见 (54%)	1.2%
	白细胞减少 ^j	极常见 (67%)	1.2%
	中性粒细胞减少 ^j	极常见 (33%)	3.4%

^a 表中所列的数据均为AURA 扩展研究(AURA ex; II 期)和AURA 2 研究中累积获得的数据；仅对至少服用了 1 次本品的患者所发生的不良事件进行了总结。

^b 美国国家癌症研究院不良事件通用术语标准(NCI CTCAE)第 4.0 版。

^c 包括下列归类术语的报告病例：间质性肺炎和非感染性肺炎。

^d 共有 4 例CTCAE 5 级事件(致死性事件)报告。

^e 包括了下列皮疹类事件的归类术语的报告病例：皮疹、泛发型皮疹、红色斑疹、斑疹、斑丘疹、丘疹、脓疱疹、红斑、毛囊炎、痤疮、皮炎和痤疮样皮炎。

^f 包括下列归类术语的报告病例：皮肤干燥、皮肤皸裂、干燥病、湿疹。

^g 包括下列归类术语的报告病例：甲床疾病、甲床炎症、甲床触痛、甲床变色、指(趾)甲疾病、指(趾)甲毒性、指(趾)甲萎缩、指(趾)甲感染、指(趾)甲硬化、脆甲、甲脱离、脱甲、甲沟炎。

^h 包括下列归类术语的报告病例：瘙痒、全身性瘙痒、眼睑瘙痒。

ⁱ 表示QTcF 延长 >500msec 的患者(心电图数据计算所得，并非已报告不良事件的发生率)。

^j 表示实验室检查所见的发生率，并非已报告不良事件的发生率。

AURA 17 安全性数据总结

在亚太地区II 期研究(表 4. AURA 17，参见【临床试验】)中获得了 171 名(其中 148 名为中国患者)既往接受过治疗的T790M 突变阳性的 NSCLC 患者使用本品

的亚太人群安全性数据，这些患者服用的剂量为每日 80mg。AURA 17 的安全性数据与全球II期安全性数据一致。绝大多数不良反应的严重程度为 1 或 2 级。最常报告的ADR 有：腹泻(29%)和皮疹(20%)。AURA 17 研究中，CTCAE 3 级以上不良事件的发生率为 14%。在以每日 80mg 的方案接受本品治疗的患者中，因 ADR 减量的患者占 0.6%。有 1.2% 的患者因为不良反应或实验室检查异常而提前停药。

表 4. AURA 17^a 研究期间报告的不良反应

MedDRA SOC	MedDRA 术语	CIOMS 分类/总体频率 (所有 CTCAE 分级) ^b	3-4 级CTCAE 的频率
呼吸、胸部及纵膈系统疾病	间质性肺病 ^c	常见 (1.8%) ^d	0%
胃肠道疾病	腹泻	极常见 (29%)	0%
	口腔炎	常见 (3.5%)	0%
皮肤及皮下组织疾病	皮疹 ^e	极常见 (20%)	0%
	皮肤干燥 ^f	极常见 (17%)	0.6%
	甲沟炎 ^g	常见 (7.6%)	0%
	瘙痒 ^h	极常见 (13%)	0%
实验室检查(依据检验结果确定，并按CTCAE 级别的变化情况给出)	QTc 间期延长 ⁱ	十分罕见 (0%)	
	血小板计数下降 ^j	极常见 (65%)	1.2%
	白细胞减少 ^j	极常见 (67%)	0%
	中性粒细胞减少 ^j	极常见 (29%)	1.2%

^a 表中所列的数据基于 AURA 17 研究的首次数据截止日期。在此节点，所有患者均有机会接受 18 周(4.5 个月)治疗；仅对至少服用了 1 次本品的患者所发生的不良事件进行了总结。

^b 美国国家癌症研究院不良事件通用术语标准第 4.0 版。

^c 包括下列归类术语的报告病例：间质性肺炎和非感染性肺炎。

^d 共有 1 例CTCAE 5 级事件(致死性事件)报告。

^e 包括了下列皮疹类事件的归类术语的报告病例：皮疹、泛发型皮疹、红色斑疹、斑疹、斑丘疹、丘疹、脓疱疹、红斑、毛囊炎、痤疮、皮炎和痤疮样皮炎。

^f 包括下列归类术语的报告病例：皮肤干燥、皮肤皸裂、干燥病、湿疹。

- g 包括下列归类术语的报告病例：甲床疾病、甲床炎症、甲床触痛、甲床变色、指(趾)甲疾病、指(趾)甲毒性、指(趾)甲萎缩、指(趾)甲感染、指(趾)甲硬化、脆甲、甲脱离、脱甲、甲沟炎。
- h 包括下列归类术语的报告病例：瘙痒、全身性瘙痒、眼睑瘙痒。
- i 表示QTcF >500msec 的患者(心电图数据计算所得，并非已报告不良事件的发生率)
- j 表示实验室检查所见的发生率，并非已报告不良事件的发生率。

特定药物不良反应的描述

间质性肺病(ILD)

II 期研究期间，有 6.2%的日本裔患者出现了 ILD，而非日本裔亚裔患者和非亚裔患者的发生率分别为 1.2%和 2.4%。ILD 或 ILD 样不良反应发生的中位时间为 2.7 个月(见【注意事项】)。

QTc 间期延长

AURAex 和AURA2 研究的411 名患者中，1 名患者(0.2%)的QTc 间期延长，并超过了 500ms，有 11 名患者(2.7%)的QTc 间期较基线值延长了 60ms 以上。对本品进行的一项药代动力学分析预测，QTc 间期延长的发生率会出现浓度依赖性增加。AURAex 或AURA2 研究期间无心律失常事件报告(见【注意事项】)。

心肌收缩力改变

AURAex 和 AURA2 研究中(N=411)，具有基线和至少 1 次随访的 LVEF 评估的患者中 2.4%(9/375)发生左心室射血分数(LVEF)下降>10%，且下降至<50%。

老年患者

在临床研究期间服用奥希替尼的患者中(N=411)，有 46%的年龄达 65 周岁或以上，有 13%的年龄在 75 周岁或以上。和年龄较轻的受试者(<65 岁)相比，年龄 ≥65 岁的受试者出现导致研究药物剂量调整(暂停用药或减量)的不良反应的人数更多(23% vs. 17%)。这两类患者。和年龄较轻的患者相比，老年患者出现的 3 级或以上的不良反应更多(32% vs. 28%)。

可疑不良反应的报告

药品获得批准后，报告可疑不良反应非常重要。此举能够保证对产品的风险-获益平衡进行持续的监测。

【禁忌】

对活性成分或任何辅料过敏。

本品不得与圣约翰草一起服用(见【药物相互作用】)。

【注意事项】

EGFR T790M 突变状态的评价

当考虑使用本品治疗局部晚期或转移性NSCLC时，首先需要明确EGFR T790M突变的状态。应采用经过充分验证的检测方法对采自组织样本的肿瘤DNA或血浆样本中获取的循环肿瘤DNA(ctDNA)进行检测。

在对肿瘤 DNA(通过组织或血浆样本)的 T790M 突变状态进行检测时，必须使用稳健、可靠和敏感的检测方法。

通过组织或血浆检测后，如果T790M突变为阳性，则提示可使用本品治疗。然而，如果使用的是血浆ctDNA检测，且结果为阴性，则在可能的情况下应再进行组织检测，这是由于血浆检测可能会出现假阴性的结果。

间质性肺病(ILD)

在临床研究中，在使用本品的患者曾观察到重度、危及生命或致死性的间质性肺病(ILD)或 ILD 样的不良反应(如非感染性肺炎)。暂停用药后，上述绝大多数事件均会改善或缓解。临床研究中排除了既往存在 ILD 病史、药物诱导性 ILD、需要类固醇激素治疗的放射性肺炎及临床存在活动性 ILD 证据的患者(见【不良反应】)。

临床研究期间，在接受本品治疗的 1221 名患者中，有 2.9%的患者出现了间质性肺病(ILD)或 ILD 样的不良反应(如非感染性肺炎)，其中有 0.3%的受试者死亡。在两项 II 期研究期间，接受本品治疗的 411 名患者中有 11 名(2.7%)报告了 ILD 或 ILD 样不良反应，其中 3 或 4 级不良事件占 0.7%，有 1%的患者死亡。研究期间，有 6.2%的日本裔患者出现了 ILD，而亚裔患者和非亚裔患者的发生率分别为 1.2% 和 2.4% (见【不良反应】)。

仔细检查出现肺部症状(呼吸困难、咳嗽、发热)急性发作和/或不明原因加重的患者，排除 ILD。在对这些症状查找病因时，应暂停本品的用药。如果确诊为 ILD，则应永久停用本品，并采取必要的治疗措施。

QTc 间期延长

在服用本品的患者中出现过 QTc 间期延长。QTc 间期延长可导致室性快速性心律失常(如尖端扭转型室性心动过速)或猝死的风险增加。AURAex 或 AURA2 研究期间无心律失常事件报告(见【不良反应】)。通过静息心电图(ECG)检测，这两项研究排除了心脏节律或传导方面出现临床显著性异常的患者(如 QTc 间期>470ms)(见【不良反应】)。

如果可能，患有先天性长 QT 间期综合征的患者应避免使用本品。患有充血性心力衰竭、电解质异常或使用已知能够延长 QTc 间期的药物的患者应定期接受心电图(ECG)和电解质的监测。至少两次独立心电图检测提示 QTc 间期>500ms 的患者应暂时停用本品，直至 QTc 间期<481ms 或恢复至基线水平(如基线 QTc 间

期 \geq 481ms)，此时可恢复用药，但应按表 1 进行减量。合并出现 QTc 间期延长和下列任何一种情况的患者需永久停用本品：尖端扭转性室性心动过速、多形性室性心动过速、严重性心律失常的症状或体征。

心肌收缩力改变

AURAx 和 AURA2 临床试验中，具有基线和至少 1 次随访的 LVEF 评估的接受奥希替尼治疗的患者中 2.4%(9/375)发生左心室射血分数(LVEF)下降 $>10\%$ ，且下降至 $<50\%$ 。根据已有临床试验数据，尚不能确定心肌收缩力的改变与本品有因果关系。对于有已知心血管风险及存在可能影响 LVEF 情况的患者，需要考虑监测心脏功能，包括在基线和服药期间测定 LVEF 功能。对于本品治疗期间出现心脏事件相关症状和体征的患者，需要考虑心脏监测包括 LVEF 功能测定。

对驾驶及操纵机器能力的影响

本品对驾驶和操作机器能力无影响或影响轻微。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

男女性避孕

育龄期女性服用本品期间应避免妊娠。此类患者在完成本品治疗后的下列时间内仍应使用有效的避孕措施：女性至少2月，男性至少4个月。合并服用本品后，不能排除激素类避孕药暴露量下降的风险。

妊娠

目前还没有妊娠女性使用本品的数据，或数据非常有限。动物研究提示本品具有生殖毒性(致胚胎死亡、胚胎生长迟缓、新生胎仔死亡，见【药理毒理】)。根据作用机制及临床前数据，妊娠女性使用本品时可能对胎儿造成危害。除非患者的临床情况需要采用本品治疗，否则妊娠期间不得使用本品。

哺乳

目前尚不明确本品或其代谢产物是否会通过人的乳汁排泄。此外，目前也没有充分的信息表明本品或其代谢产物会经动物的乳汁排泄。然而，受乳的胎仔体内检出了本品及其代谢产物，而且对胎仔的生长和存活也产生了不良影响(见【药理毒理】)。因此无法排除本品对受乳的婴儿会产生影响。因此，采用本品治疗期间应停止哺乳。

生育能力

目前尚没有有关本品对人体的生育能力产生影响的数据。动物研究的结果提示，本品对雌性和雄性的生殖器官有影响，而且会损害生育能力(见【药理毒理】)。

【儿童用药】

年龄小于 18 周岁的儿童或青少年患者使用本品的安全性和有效性尚不明确。目前还没有这方面的数据。

【老年用药】

临床试验中，411 例患者中 187 例(45%)为 65 岁或 65 岁以上，54 例患者(13%)为 75 岁和 75 岁以上。基于年龄，未观察到有效性存在总体差异。探索性分析显示，与小于 65 岁的患者相比，在 65 岁和 65 岁以上患者中 3 级和 4 级不良反应的发生率较高(32% vs 25%)，因不良反应剂量调整更频繁(23% vs 17%)。

【药物相互作用】 药

代动力学相互作用

强效 CYP3A4 诱导剂可导致本品的暴露量下降。本品可能增加 BCRP 底物的暴露量。

可增加奥希替尼血浆浓度的活性物质

体外研究证实，本品主要通过 CYP3A4 和 CYP3A5 进行 I 期代谢。在临床药代动力学研究中，与 200mg 每日两次伊曲康唑(一种强效 CYP3A4 抑制剂)合并给药不会对本品的暴露量产生临床显著性影响(曲线下面积(AUC)增加 24%， C_{max} 下降了 20%)。因此，CYP3A4 抑制剂不太可能对本品的暴露量产生影响。目前尚未确定其它对本品有催化作用的酶类。

可降低奥希替尼血浆浓度的活性物质

在临床药代动力学研究中，合并服用利福平(600mg 每日 1 次，共 21 天)会使本品的稳态 AUC 下降 78%。同样，代谢产物 AZ5104 的暴露量也有所下降，其 AUC 和 C_{max} 分别下降了 82%和 78%。建议应避免同时使用本品和 CYP3A4 的强诱导剂(如苯妥英、利福平和卡马西平)。CYP3A4 的中度诱导剂(如波生坦、依法韦仑、依曲韦林和莫达非尼)也可降低本品的暴露量，因此应该慎用，如有可能也应避免使用。当奥希替尼与 CYP3A 的强诱导剂合并用药难以避免时，需要增加奥希替尼的剂量至每日 160mg。停止服用 CYP3A4 的强诱导剂后三周，奥希替尼的剂量可恢复至每日 80mg。本品禁止与圣约翰草合并使用(见【禁忌】)。

抑酸药物对奥希替尼的影响

在临床药代动力学研究中，合并给予奥美拉唑并不会对本品的暴露量产生临床相关性影响。本品可与改变胃内 pH 值的药物合并使用，无需任何限制。

服用奥希替尼后血浆浓度可能会被改变的其它活性物质

根据体外研究的结果，本品是BCRP 转运蛋白的一种竞争性抑制剂。

在临床 PK 研究中，本品与瑞舒伐他汀(一种敏感的 BCRP 底物)合并使用后，后者的 AUC 和 C_{max} 分别增加了 35%和 72%。服用本品时，如果患者合并服用了依赖 BCRP 进行分布且治疗指数较窄的药物，则应对其进行严密监测，以便及时发现因合并用药的暴露量增加而出现耐受性方面的变化。

(见【药代动力学】)。

在临床 PK 研究中，本品与辛伐他汀(一种敏感的 CYP3A4 底物)合并使用后，后者的 AUC 和 C_{max} 分别增加了 9%和 23%。该变化很小，因此不太可能具有临床意义。本品不太可能与 CYP3A4 的底物发生 PK 方面的相互作用。除 CYP3A4 外，我们未对受孕烷 X 受体(PXR)调控的其它酶的相互作用进行过研究。合并服用本品后，不能排除激素类避孕药暴露量下降的风险。

【药物过量】

I/II 期临床研究期间，有少部分患者每日服用奥希替尼的剂量曾达到 240mg，但并未出现剂量限制毒性。在这些研究中，接受每日 160mg 和 240mg 的剂量本品的患者其典型的 EGFR 导致的 AE(主要为腹泻和皮疹)的发生频率和严重程度较 80mg 剂量组出现了增加。但是在人体意外过量服药方面的经验还较为有限。其中的所有病例均为孤立的偶发事件，患者错误地加服了 1 次药物，并未出现临床后果。

本品过量后，尚没有特殊的治疗。如果怀疑药物过量，则应暂停用药，并进行对症治疗。

【临床试验】

在全球范围进行了两项单臂、开放的临床研究，入组患有 EGFR T790M 突变阳性的非小细胞肺癌且既往全身治疗(包括一种 EGFR-TKI)出现进展的患者，分别为AURAex(II 期扩展队列(n=201))和 AURA2(n=210)。治疗前，所有患者都要求为经中心实验室EGFR 突变检测为 EGFR T790M 突变阳性的 NSCLC(研究中采用罗氏 cobas®确定肿瘤组织的 T790M 突变状态)。所有患者接受本品 80mg 每日一次的剂量。这两项研究的主要疗效终点为基于盲态独立中心审核(BICR)根据 RECIST

v1.1 评价的客观缓解率(ORR)。次要疗效终点包括：缓解持续时间(DoR)、疾病控制率(DCR)和无进展生存期(PFS)。

总体研究人群(AURAx和AURA2)的基线特征有：中位年龄63岁；13%的患者年龄≥75岁；女性(68%)；白人(36%)；亚洲人(60%)。所有患者均接受了至少一种既往治疗。31%的患者(N=129)既往接受过1种治疗(仅EGFR-TKI治疗)，69%的患者(N=282)接受过2种或2种以上既往治疗。72%的患者从不吸烟，99%患者的世界卫生组织(WHO)体力状况评分为0或1分，39%的患者具有脑转移(稳定至少4周，且无需使用皮质类固醇激素治疗)。大多数患者(83%)在基线时已经出现了内脏转移。AURAx研究和AURA2研究的中位随访时间分别为6.9和6.7个月。

AURA研究(I期)是一项开放、单臂剂量递增和扩展的I期研究，其中多个剂量扩展组包括271名患有局部晚期或转移性NSCLC的经治患者。在63名经中心实验室检测EGFR T790M阳性的经治患者的扩展队列中研究了本品80mg每日一次的疗效和安全性。既往治疗包括EGFR-TKI和化疗。该T790M阳性的研究人群(n=63)的人口学特征有：中位年龄60岁；女性(62%)；白人(35%)；亚洲人(59%)；世界卫生组织(WHO)体力状况评分0或1的患者(100%)；不吸烟者(67%)。既往治疗线数范围从1线到9线。中位随访时间为8.2个月。表5总结了AURA研究及研究的汇总分析(AURAx和AURA2)的疗效。

表5.AURA研究的疗效结果

疗效指标 ¹	I期	II期		
	AURA (I期扩展队列) (N=63)	AURAx (II期) (N=201)	AURA 2 (N=210)	汇总 (N=411)
客观缓解率 ^{2,3} % (95% CI)	62 (48, 74)	61(54, 68)	71 (64, 77)	66 (61, 71)
缓解持续时间 (DoR) ³ 中位值，月 (95% CI)	9.7 (8.3, NE)	NE (NE, NE)	7.8 (7.1, NE)	NE (8.3, NE)
%超过6个月的 疾病缓解 (95% CI)	72 (54,84)	83 (74, 89)	75 (65, 82)	78 (72, 84)

	I期	II期		
疗效指标 ¹	AURA (I期扩展队列) (N=63)	AURAx (II期) (N=201)	AURA 2 (N=210)	汇总 (N=411)
疾病控制率 (DCR) ⁴ % (95% CI)	95 (86, 99)	90 (85, 94)	91 (87, 95)	91 (88, 94)
无疾病进展生存期 中位值, 月 (95% CI)	11 (7, 15)	NE (8.1, NE)	8.6 (8.3, 9.7)	9.7 (8.3, NE)

¹ 基于BICR(盲态独立中心审核), PFS在随访中。

² 由BICR根据RECISTv1.1对缓解可评价人群(根据BICR, 基线有可测量病灶)确定的客观缓解率, 对于AURA、AURAx、AURA2和II期研究汇总, n=60、199、199和398; NE = 无法估计。

³ 仅计算出现了缓解的患者; DoR定义为首次记录缓解(缓解是指确认的完全或部分缓解)之后, 直到记录进展或在未出现疾病进展的情况下死亡的时间。

⁴ 疾病控制率为完全缓解或部分缓解或疾病稳定≥6周的患者百分比

在所有预先定义的亚组(治疗线数、种族、年龄和地区)分析中, 客观缓解率都超过50%。

在总体人群中, 86%(227/263例)在首次影像学扫描时(6周)出现了疾病缓解; 96%(253/263例)在第2次影像学扫描时(12周)出现了疾病缓解。

在EGFR T790M de novo突变的患者中尚未进行临床研究。

AURA17 (n=171)是一项 II 期、开放性、单臂研究, 评估奥希替尼(80mg, 口服, 每日一次)在亚太地区确诊为局部晚期或转移性非小细胞肺癌(NSCLC)(IIIB-IV期)、具有 EGFR 敏感型基因突变(EGFRm)和 EGFR T790M 突变阳性、既往接受已批准的 EGFR-TKI 药物治疗后出现疾病进展的患者中的安全性和疗效。在近期治疗时出现并证实疾病进展后, 需要实施活检, 以便中心实验室对 EGFR T790M 突变状态进行检测(研究中采用罗氏 cobas[®]确定肿瘤组织的 T790M 突变状态)。本研究的有效性主要目的是盲态独立中心审核(BICR)通过 RECIST1.1 版本评估的客观缓解率(ORR)。有效性次要目的是评估缓解持续时间(DoR), 疾病控制率(DCR)和无进展生存期(PFS)。

AURA17 患者的基线特征如下: 本研究中大部分患者为女性患者(117/171[68.4%]例)、亚洲患者(168/171[98.2%]例)和中国患者(148/171[86.5%]例)。研究入选时患者中位年龄为 60.0 岁(范围: 26~82 岁), ≥50 且<65 岁年龄组患者比例最大(79/171[46.2%]例患者)。31.6%的患者(N=54)既往接受过 1 种治疗

(仅 EGFR-TKI 治疗)，68.4%的患者(N=117)接受过 2 种或 2 种以上既往治疗。大部分患者为转移性 NSCLC(168/171[98.2%] 例患者)、组织学类型腺癌(165/171[96.5%]例患者)并且 WHO 体力状况为 1(145/171[84.8%]例患者)。基于基线时靶病灶(TL)长径总和，试验开始时肿瘤负荷平均值为 66.1mm(sd, 33.55)，且大部分患者基线 TL 大小为 40 至 79mm(77/171[45.0%]例患者)。多数患者有内脏转移(141/171 [82.5%]例患者)。中位随访时间为 4.2 个月。表 6 总结了 AURA17 研究的疗效。

表 6 AURA17 研究的疗效结果

疗效指标 ¹	总体 (N=171)	中国亚组 (N=148)
客观缓解率 ² % (95% CI)	60.2 (52.4, 67.7)	59.7 (51.2, 67.8)
缓解持续时间(DoR) ³ %, 超过 3个月 (95% CI)	89.1 (79.0, 94.5)	89.9 (81.3, 94.7)
疾病控制率(DCR) ⁴ % (95% CI)	88.0 (82.0, 92.5)	88.2 (81.8, 93.0)

¹ 基于BICR(盲态独立中心审核)，在PFS随访中。

² 由BICR根据RECISTv1.1对缓解可评价人群(根据BICR，基线有可测量病灶)确定的客观缓解率，AURA17 整体和中国亚组分别为166 和 144。

³ 仅计算出现了缓解的患者；DoR定义为首次记录缓解(缓解是指确认的完全或部分缓解)之后，直到记录进展或在未出现疾病进展的情况下死亡的时间。

⁴ 疾病控制率为完全缓解或部分缓解或疾病稳定≥6周的患者百分比。

【药理毒理】

药理作用

奥希替尼是表皮生长因子受体(EGFR)的激酶抑制剂，与 EGFR 某些突变体(T790M、L858R 和外显子 19 缺失)不可逆性结合的浓度较野生型低约 9 倍。在细胞培养和动物肿瘤移植瘤模型中，奥希替尼对携带 EGFR 突变(T790M/L858R、L858R、T790M/外显子 19 缺失和外显子 19 缺失)的非小细胞肺癌细胞株具有抗肿瘤作用，对野生型 EGFR 基因扩增的抗肿瘤活性较弱。口服奥希替尼后，在血浆中发现两种具有药理学活性的代谢产物(AZ7550 和 AZ5104，约占原形化合物的 10%)，其抑制作用特征与奥希替尼相似。AZ7550 的效力与奥希替尼相似，而 AZ5104 对EGFR 外显子 19 缺失和T790M 突变(约 8 倍)及野生型(约 15 倍)的活性

较强。体外试验显示，在临床浓度下，奥希替尼还可抑制 HER2、HER3、HER4、ACK1 和BLK 的活性。

毒理研究

遗传毒性: 奥希替尼 Ames 试验、小鼠淋巴瘤细胞试验、大鼠在体微核试验结果均为阴性。

生殖毒性: 动物研究显示，奥希替尼可能会损害雄性动物生育力。大鼠和犬给予奥希替尼 1 个月或更长时间，睾丸出现退行性变化，大鼠中的变化具有可逆性。大鼠给予奥希替尼 40mg/kg 剂量约 10 周后，暴露量为推荐剂量 80mg 下 AUC 的 0.5 倍时，未给药雌鼠与给药雄鼠交配后可见着床前丢失增加，提示雄鼠生育力下降。

根据动物研究结果，奥希替尼可能损害雌性动物生育力。重复给药毒性试验结果显示，大鼠给予奥希替尼达 1 个月或更长时间，当暴露量为推荐剂量 80mg 下 AUC 的 0.3 倍时，观察到大鼠处于不动情期、卵巢中黄体退化以及子宫和阴道上皮细胞变薄等组织学变化。给药 1 个月后卵巢变化的观测结果具有可逆性。雌性生育力研究显示，雌性大鼠于交配前两周至妊娠第 8 天给予奥希替尼 20mg/kg/天 (约为推荐剂量 80mg/天下 C_{max} 的 1.5 倍)，奥希替尼对雌鼠性周期及妊娠动物数未见影响，但可引起早期胚胎死亡。雌鼠停药后 1 个月再交配具有可逆性。

大鼠胚胎/胎仔发育毒性试验中，妊娠大鼠于胚胎着床前至器官发生结束后(妊娠第 2~20 天)给予奥希替尼 20mg/kg/天(血浆暴露量约为临床暴露量的 1.5 倍)，可见着床后丢失和胚胎早期死亡。妊娠大鼠于着床到硬腭闭合期间(妊娠第 6~16 天)给予奥希替尼 1mg/kg/天或更高剂量时(AUC 值是推荐剂量 80mg 时的 0.1 倍)，与对照组相比，给药组胎儿畸形率和变异率可疑增加。

围产期毒性试验中，妊娠大鼠于器官发生至哺乳第 6 天给予奥希替尼 30mg/kg/天，可见总窝仔流产和出生后死亡增加；20mg/kg/天剂量下可见出生时幼仔平均体重略微减少及出生后死亡增加，幼仔平均体重在哺乳期第 4~6 天开始增加。

致癌性: 目前尚未开展奥希替尼致癌性研究。

【药代动力学】

本品的药代动力学参数在健康受试者和 NSCLC 患者中进行了鉴定。依据群体药代动力学分析，本品的血浆表观清除率为 14.2L/h，表观分布容积为 986L，终末半衰期约为 48 小时。在 20 至 240mg 的剂量范围内，本品的 AUC 和 C_{max} 与剂量

成正比。奥希替尼每日一次口服 15 天后达到稳态，暴露蓄积量约为 3 倍。稳态时，循环血浆浓度在 24 小时的给药间期内通常会保持在 1.6 倍的范围之内。

吸收

口服奥希替尼后，奥希替尼的血浆峰浓度在中位 t_{max} (最小值-最大值)6(3-24) 小时达到，部分患者在给药后的首个 24 小时内会出现数个峰值。未对奥希替尼的绝对生物利用度进行测定。基于一项以 80mg 剂量在患者中进行的临床药代动力学研究，食物不会对本品的生物利用度产生临床显著性影响。(AUC 增加了 6%(90% CI -5, 19)，而 C_{max} 下降了 7% (90% CI -19, 6))。健康志愿者服用奥美拉唑 5 天，胃内 pH 值升高后给予本品 80mg 片剂，本品暴露量并未受到明显影响(AUC 和 C_{max} 分别增加了 7%和 2%)，且暴露量比值的 90% CI 也在 80-125%的限值之内。

分布

经群体药代动力学模型估计，奥希替尼的平均稳态分布容积(V_{ss}/F)为 986L，提示药物在组织内有广泛分布。由于不稳定性，无法对血浆蛋白结合进行检测，但是根据本品的理化性质，血浆蛋白的结合率可能会较高。研究证实，本品还可以与大鼠和人的血浆蛋白、人血清白蛋白及大鼠和人的肝细胞共价结合。

生物转化

体外研究提示，奥希替尼主要通过 CYP3A4 和 CYP3A5 代谢。其中 CYP3A4 介导的代谢可能为次要途径。此外，还可能存在体外研究并未完全明确的其它代谢途径，随后，在临床前样本以及口服奥希替尼的人血浆中检出了两种具有药理学活性的代谢产物(AZ7550 和 AZ5104)；AZ7550 和奥希替尼具有相似的药理学性质，而 AZ5104 对突变型和野生型 EGFR 均有更强的效力。服用本品后，上述两种代谢产物在血浆中缓慢出现，其中位 t_{max} (最小值-最大值)分别为 24(4-72)和 24(6-72) 小时。在人血浆中，奥希替尼原型药物占总放射性活度的 0.8%，上述两种代谢产物分占 0.08%和 0.07%，而大多数放射性活度均与血浆蛋白呈共价结合。根据 AUC，AZ5104 和 AZ7550 暴露量的几何均值分别约为稳态条件下奥希替尼的暴露量的 10%。

奥希替尼的主要代谢通路为氧化和脱烷基化。在人体的尿液和粪便的汇总样品中共检出了至少 12 种成分，其中有 5 种成分所占总剂量的比例超过 1%，在这些成分中，本品原型、AZ5104 和 AZ7550 分别约占给药剂量的 1.9%、6.6%和 2.7%，而一种半胱氨酸加合物(M21)和一种未知代谢产物(M25)则分别约占 1.5%和 1.9%。

体外研究显示，奥希替尼是一种 CYP 3A4/5 的竞争性抑制剂，但在具有临床意义的浓度下不是 CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 和 2E1 的竞争性抑制剂。根据体外研究，在具有临床意义的浓度下，在肝脏本品并不是

UGT1A1 和 UGT2B7 的抑制剂。本品还可能对肠道内的 UGT1A1 产生抑制作用，但是否具有临床相关性影响尚属未知。

消除

本品以 20mg 的剂量单次口服给药后，截止第 84 天收集样品结束时，从粪便中收集的剂量占总剂量的 67.8%(1.2%为原型药物)，从尿液中收集的剂量占总剂量的 14.2%(0.8%为原型药物)。奥希替尼原型约占消除总量的 2%，其中经尿液和粪便消除的分别占 0.8%和 1.2%。

与转运蛋白的相互作用

体外研究显示，奥希替尼不是 OATP1B1 和 OATP1B3 的底物。同时体外研究也显示，在有临床意义的浓度条件下，本品不会对 OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3 和 MATE2K 产生抑制作用。然而，不能排除本品会与 MATE1 和 OCT2 底物产生相互作用。

奥希替尼对 P-gp 和 BCRP 的影响

体外研究显示，奥希替尼是 P-糖蛋白和乳腺癌耐药蛋白(BCRP)的底物，但是在临床剂量下，奥希替尼不太可能会与相关的活性物质产生有临床意义的药物相互作用。根据体外研究的数据，奥希替尼是一种 BCRP 和 Pgp 的抑制剂。但是，尚未对除 CYP3A4 之外的 PXR 调控的酶相互作用进行过研究 (见【药物相互作用】)。特殊人群

在一项群体药代动力学分析中(n=778)，未发现预测的稳态暴露量(AUC_{ss})与下列因素存在临床显著性的关系：患者的年龄(范围：21 至 89 岁)、性别、种族(含白人、亚洲人、日本人、华人和非亚洲非白人)和吸烟状态(当前吸烟者 24 名，戒烟者 232 名)。群体 PK 分析提示，体重是一项很有意义的协变量，和中位体重(62 kg)下的 AUC_{ss} 相比，在 90 kg 至 43 kg 的范围内，奥希替尼的 AUC_{ss} 会出现-20%至 +30%的改变(95%至 5%分位值)。如果将体重的极端值考虑在内，则从 <43 kg 至 >90 kg，代谢产物 AZ5104 的比值范围从 11.8%至 9.6%不等，而 AZ7550 比值范围则从 12.8%至 9.9%不等。上述因体重差异而出现的暴露量的改变不具有临床意义。

肝功能损害

奥希替尼主要经过肝脏消除，因此，肝功能损害患者服用本品后的暴露量可能会增加。未对肝功能损害受试者进行过药代动力学研究。依据群体 PK 分析，肝功能指标(ALT、AST 和胆红素)和奥希替尼的暴露量之间无明显关系。肝功能损害标志物血清白蛋白对奥希替尼的 PK 有影响。已开展的临床研究排除了 AST 或 ALT > 2.5x 正常值上限(ULN)的患者，或者如果为恶性肿瘤本身所致，>5.0xULN 或

总胆红素>1.5xULN 的患者。基于一项 44 名轻度肝功能损害患者和 330 名肝功能正常患者的药代动力学分析，两类患者本品的暴露量相似。肝功能损害患者服用本品的数据有限 (见【用法用量】)。

肾功能损害

未对肾功能损害受试者进行过药代动力学研究。基于330名轻度肾功能损害患者(C_Lcr 60 至<90mL/min)、149名中度肾功能损害患者(C_Lcr 30 至<60mL/min)、3名重度肾功能损害患者(C_Lcr 15 至<30mL/min)和 295名肾功能正常的患者(≥90mL/min)的一项群体药代动力学分析，这些患者服用奥希替尼后的暴露量相似。重度肾功能损害可能会影响经肝脏消除的药物的消除。临床研究中未纳入 C_Lcr≤15mL/min 的患者。种族

AURA18(n=31)是一项在既往接受了已批准上市的 EGFR-TKI(接受或未接受其他化疗方案)治疗后疾病进展的局部晚期或转移性 NSCLC 中国患者中开展的I期、开放性研究，该项研究考察了口服奥希替尼在两个给药剂量(40mg 和80mg)的药代动力学特征。

奥希替尼存在缓慢至中等且持久的吸收。单次和多次给药后观察到奥希替尼(40mg 到80mg)的暴露量大致与给药剂量成正比增加。奥希替尼具有低至中等表观清除率(单次给药后14.2L/小时以及多次给药后15.3L/小时)并且分布广泛(1113L)。奥希替尼单次给药后，半衰期大约为 40 小时，给药 15 天达到稳态。多次给药后达到稳态(第 2 周期第 1 天)时，暴露量蓄积大约为 3.3 倍，稳态时具有平坦的药代动力学特征。两个活性代谢产物 AZ5104 和 AZ7550 稳态时显示类似于奥希替尼的平坦药代动力学特征，各自以大约稳态时奥希替尼暴露量的 12%到 15%循环。

同亚洲以及非亚洲患者比较，中国患者口服奥希替尼药代动力学特征与其相似，奥希替尼的暴露量不受种族因素的影响。

【贮藏】

30°C以下保存。

【有效期】

24 个月。

【生产企业】

企业名称: 碧康制药股份有限公司

Beacon Pharmaceuticals Ltd.

生产地址: 孟加拉迈门辛市巴鲁卡县卡塔里镇

Kathali, Bhaluka, Mymensingh, Bangladesh